



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADOS
DE TRATAMIENTO DE LA HISTIOCITOSIS DE
CÉLULAS DE LANGERHANS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ CON EL
PROTOCOLO HCL III**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR. MANUEL ERNESTO ARZOLA MEDRANO

**DIRECTOR DE TESIS: DR. CARLO EGYSTO CICERO ONETO
ASESOR DE TESIS: DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI**



Ciudad de México, febrero de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

En agradecimiento a mis padres que nunca me han soltado de su mano y de su corazón.

**Mi hermana y mis sobrinos que siempre han sido mi motor.
Vick que me ha apoyado siempre en todo y me alienta a seguir adelante.
En agradecimiento a mis tres compañeros, que iniciamos juntos este camino y se han convertido en verdaderos hermanos.**

En agradecimiento a mis maestros que me han guiado y me han dado todas sus enseñanzas.

Y sobre todo, en agradecimiento a nuestros niños, que cada uno de ellos son un libro abierto. Aquellos niños a quienes les gustan que los carguen y aquellos que tienen que ser cargados, aquellos niños que se dan por vencidos y los que siguen luchando.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

TUTORES



DR. CARLO EGYSTO CICERO ONETO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATO
ONCOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE HEMATO
ONCOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES	7
MARCO TEÓRICO	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
OBJETIVOS	24
METODOLOGÍA	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	28
RESULTADOS FINALES	30
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIÓN	33
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
REFERENCIAS	36
ANEXOS	38

RESUMEN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que puede afectar a cualquier grupo de edad. Se considera como una acumulación clonal y proliferación de células de Langerhans derivadas de la médula ósea anormal. En el presente estudio se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans. Las afecciones encontradas fueron: hematológica en el 44.4%, afección esplénica en 11.1%, 35.2% presentaron afectación hepática. Encontrando 59.3% de los pacientes con afectación dérmica.

50% de los pacientes se incluyeron dentro del grupo clínico 1, 13% en el grupo clínico 2 y 37% en el grupo clínico 3.

Se analizó la respuesta que presentaron los pacientes en la semana 6 de la inducción encontrando que el 81.5% habían presentado respuesta completa y 18.5% de los pacientes presentaron respuesta parcial o no respuesta.

Se observó reactivación de la enfermedad en 23 pacientes representando el 42.6%. En cuanto al estado de la enfermedad al momento del estudio encontramos 9.3% de pacientes muertos y 90.7% de pacientes vivos de los cuales se reportan vivos con enfermedad el 24.1% y vivos sin enfermedad 66.7%. En nuestro instituto contamos con el 82% de supervivencia global a 5 años.

INTRODUCCIÓN

La Histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad rara que puede afectar a cualquier grupo de edad. Se considera como una acumulación clonal y proliferación de células de Langerhans derivadas de la médula ósea anormal. Estas células dendríticas junto con linfocitos, eosinófilos e histiocitos normales forman infiltrados típicos de la enfermedad que pueden encontrarse en diversos órganos y en diferentes proporciones. **(1) (2)**

La Histiocitosis de células de Langerhans incluye una amplia gama de presentaciones clínicas.

El curso de la enfermedad es impredecible, variando desde la regresión espontánea y la resolución hasta la progresión rápida y la muerte o repetición recurrente y recrudescimiento, con el riesgo de consecuencias permanentes, definidas como discapacidades irreversibles a largo plazo que son resultados directamente vinculados, predecibles y permanentes de la enfermedad del paciente. **(3)**

Los pacientes con enfermedad localizada (piel, hueso o ganglio linfático) tienen un buen pronóstico y se cree que necesitan de un mínimo e incluso ningún tratamiento. En contraste, la afectación de órganos múltiples, que es particularmente frecuente en niños pequeños menores de 2 años, conlleva el riesgo de un mal resultado. **(3)**

Los pacientes con enfermedad multisistémica se benefician de la terapia con fármacos citotóxicos y/o esteroides, ya sea solos o en combinación como se demostró en estudios multicéntricos prospectivos. **(4)**

ANTECEDENTES

El 1 de abril de 1991, la Histiocyte Society inició el primer ensayo clínico internacional para el tratamiento de la HCL multisistémica (HCL I). El objetivo de este estudio prospectivo aleatorio fue comparar la eficacia de la monoterapia con vinblastina (VBL) y etopósido (VP16) con respecto a la respuesta, el fracaso y la morbilidad. La respuesta terapéutica se evaluó de acuerdo con los siguientes criterios: resolución completa de la enfermedad (sin enfermedad activa NAD), regresión de la enfermedad (enfermedad activa AD mayor), respuesta intermedia con regresión de algunas y reaparición de otras lesiones (AD intermedia) o sin cambios (AD estable) y progresión de la enfermedad (AD mala). En el estudio fueron asignados 79 pacientes al brazo A del tratamiento (VBL) y 69 pacientes fueron asignados al brazo B del tratamiento (VP16). Después de 6 semanas de tratamiento el 53% de los pacientes fueron evaluados como respondedores (NAD o AD mayor), el 17% mostraron progresión de la enfermedad después de 2 cursos de tratamiento y se clasificaron como no respondedores. Después de un tiempo medio de observación de 4 años y 11 meses (rango de 2 años 10 meses a 7 años 2 meses) la probabilidad de supervivencia global fue de 78%, pero del 91% para los respondedores en contraste con solo el 34% para los no respondedores al tratamiento inicial. Este hallazgo indicó claramente el impacto de la respuesta al tratamiento inicial. **(5)**

La comparación de los dos brazos del tratamiento mostró que no hubo diferencia significativa entre la monoterapia con VP16 y VBL, ni con respecto a la respuesta inicial y la probabilidad de reactivaciones ni con respecto a la mortalidad. **(5)**

Los resultados del estudio HCL I se compararon con los resultados de los estudios DAL HX 83 y DAL HX 90 precedentes, dos ensayos clínicos multicéntricos consecutivos que se habían realizado en Austria, Alemania, Países Bajos y Suiza entre los años 1983 y 1990. En estos estudios no aleatorizados el protocolo de poliquimioterapia adaptado al riesgo incluyó un tratamiento inicial con prednisona (PDN) oral continua durante 6 semanas en

combinación con vinblastina (VBL) y etopósido (VP16), seguido de un tratamiento de continuación con mercaptopurina oral continua y 3 pulsos semanales de prednisona, VBL, VP16 y metotrexato para pacientes multisistémicos con disfunción orgánica. En los 63 pacientes evaluables con enfermedad multisistémica la tasa de respuesta inicial fue del 79%, el 14% no respondió. La probabilidad de reactivación fue del 63% y la probabilidad de supervivencia fue del 83%. **(6)**

La comparación de los resultados de HCL I y DAL HX 83/90 mostró una clara superioridad de la terapia de combinación administrada durante un año con respecto a la respuesta inicial y la tasa de reactivación en comparación con la monoterapia durante seis meses. **(5) (6)**

La tasa de mortalidad de 20% no difirió significativamente entre los dos estudios.

El objetivo del próximo ensayo internacional, HCL II, fue coincidir con los resultados de los estudios DAL HX y aclarar la cuestión del valor de la adición de VP16 a la PDN y VBL mediante la comparación de dos brazos de tratamiento con o sin VP16 de una manera aleatoria. La terapia de continuación incluyó mercaptopurina (6MP) pero la duración se limitó a 24 semanas como se da en el HCL I. **(5) (6)**

Se optó por un nuevo sistema de estratificación que distingue entre pacientes “RIESGOS” con afectación de órganos de “RIESGO” como el hígado, el bazo, los pulmones, el sistema hematopoyético o la edad inferior a 2 años y los pacientes con “BAJO RIESGO”. **(7)**

Los pacientes de “RIESGO” fueron elegibles para la asignación al azar entre el grupo de 2 fármacos y el grupo de 3 fármacos y los pacientes de “BAJO RIESGO” recibieron tratamiento inicial según el brazo de 2 fármacos solamente y un tratamiento de continuación sin 6MP. **(7)**

Desde el inicio del estudio HCL II el 1 de mayo de 1996, fueron registrados 697 pacientes. 321 tenían enfermedad multisistémica, 87 (27%) de ellos fueron

estratificados como pacientes de “BAJO RIESGO”, 233 (73%) fueron clasificados como pacientes de “RIESGO”. Solo 176 (76%) de estos pacientes de “RIESGO” fueron asignados al azar, 88 a cada uno de los brazos A y B. 66 (37%) de los pacientes con “RIESGO” eran menores de 2 años sin implicación de órganos de riesgo, de éstos sólo 41 (62%) fueron asignados al azar para este grupo particular de pacientes. **(5)**

Los resultados en el grupo de “BAJO RIESGO” fueron satisfactorios. Hubo 89% de respondedores, solo un no respondedor en la semana 6 y no hubo muertes. Entre los 170 pacientes de “RIESGO” asignados al azar, en los que la respuesta a la semana 6 estaba disponible, 113 (66%) fueron evaluados como respondedores. Esto se compara favorablemente a la tasa de respuesta en la semana 6 del 44% en el estudio HCL I, pero es menor que la tasa de 76% de respondedores en los estudios DAL HX. **(5) (6)**

Curiosamente, la probabilidad global de supervivencia de los pacientes multisistémicos no difirió significativamente entre los 3 estudios y fue de alrededor del 80%. Esta observación indica que hay una población de “RIESGO ALTO” de aproximadamente el 20% de los pacientes multisistémicos que no pueden ser rescatados con el tratamiento estándar que incluye VBL y PDN con o sin VP16. **(5)**

En el HCL II, entre los 118 pacientes de “RIESGO” aleatorizados con afectación de órganos de riesgo (cualquier edad) 22% mostraron enfermedad progresiva en la semana 6, el 35% de los pacientes restantes no logró una mejoría adicional en las próximas 6 semanas de tratamiento. Esta significa que a la semana 12 el 50% de los pacientes con compromiso de órgano de riesgo no habían mostrado una respuesta al tratamiento, pero aún tenían una enfermedad intermedia activa o progresiva. Para estos pacientes la probabilidad de morbilidad después de 12 semanas de tratamiento es de alrededor del 75%, mientras que la probabilidad de quedar libre de enfermedad es inferior al 20%. **(7) (8)**

Por lo tanto, los pacientes con la participación de órganos de riesgo, que no muestran regresión de la enfermedad en la semana 12 de la terapia tienen un alto riesgo de mal resultado. Este es el grupo de pacientes que se debe enfocar para mejorar el resultado en el próximo estudio. **(8)**

En particular, todos los pacientes que murieron en el HCL I y II tuvieron la participación de órganos de riesgo. Por lo tanto, parece justificado considerar la afectación de los órganos de riesgo y la respuesta al tratamiento inicial como los factores pronósticos más importantes, mientras que la edad menor de 2 años no demostró que se consideraba de importancia pronóstica independiente. **(8)**

En general la probabilidad de quedar libre de enfermedad (NAD) fue de 84% para los pacientes de “BAJO RIESGO” y 57% para los pacientes de “RIESGO”. Curiosamente la velocidad de respuesta fue igual en ambos grupos. La tasa de reactivación después de una respuesta completa a la terapia fue de 56% en los pacientes de “BAJO RIESGO” y de 64% en los pacientes de “RIESGO” después de 2 años. **(5)**

La comparación de la frecuencia de reactivación para todos los pacientes multisistémicos en los 3 estudios mostró una probabilidad similar de reactivaciones en los respondedores del HCL I (53%) y HCL II (62%), ambos con una duración del tratamiento de sólo 6 meses. Mientras que la probabilidad de reactivación fue sólo del 27% en el estudio DAL HX con una duración de la terapia de 12 meses. Resultados similares se observaron por separado cuando se examinaron los grupos de “RIESGO” y “BAJO RIESGO” por separado. Estas observaciones indican un beneficio potencial de la duración prolongada del tratamiento. **(5)**

La comparación de los dos brazos del tratamiento del HCL II, es decir, el brazo de 2 fármacos, A con PDN y VBL y el brazo B de tres fármacos con PDN, VBL y

VP16 no ha mostrado ninguna diferencia significativa con respecto a la respuesta inicial, supervivencia y supervivencia libre de reactivación. **(7)**

En el tercer estudio multicéntrico se probó el tratamiento ajustado al riesgo, intensificado y más largo para la HCL multisistémica. Estratificado por la participación de órganos de riesgo en grupos de alto riesgo y de bajo riesgo, fueron asignados al estudio más de 400 pacientes al azar. Las tasas de respuesta de las semanas 6/12 fueron del 71% y mostraron una supervivencia a 5 años del 84% con tasa de reactivación del 27%, estos resultados fueron similares para ambos brazos del protocolo. Cabe destacar que las comparaciones históricas revelaron una supervivencia superior a la de los pacientes de alto riesgo con estratificación idéntica tratados durante 6 meses en los ensayos predecesores HCL I (62%) y HCL II (69%). Y menos tasas de reactivación a 5 años, en HCL I (55%) y HCL II (44%). **(5)**

La respuesta a la semana 6 desencadenó la asignación al azar de 6 o 12 meses de tratamiento total. Las tasas de reactivación a 5 años significativamente más bajas caracterizaron al brazo D de 12 meses (37%) en comparación con el brazo C de 6 meses (54%). Por lo tanto, la prolongación del tratamiento disminuyó las reactivaciones en los pacientes de bajo riesgo del protocolo HCL III, y aunque el metotrexato no aportó ningún beneficio, las tasas de supervivencia y reactivación de los pacientes de alto riesgo mejoraron sustancialmente en los 3 ensayos secuenciales. **(5)**

MARCO TEÓRICO

Dentro del protocolo de tratamiento para la histiocitosis de células de Langerhans HCL III fueron elegibles los pacientes con nuevo diagnóstico que cumplieran los criterios de diagnóstico definitivo de HCL, edad menor de 18 años y no haber recibido tratamiento previo para la HCL. **(7)**

El diagnóstico definitivo de HCL confirmado por estudio histopatológico según los criterios definidos por la Sociedad del Histiocito. Es obligatoria la revisión por parte del patólogo de referencia en caso de diagnóstico de sospecha o de diagnóstico provisional. **(7)**

Se realizarán evaluaciones clínicas, de laboratorio y radiológicas de forma uniforme al diagnóstico y durante el seguimiento. **(3)**

Según el Writing Group of the Histiocyte Society el diagnóstico histopatológico se define como:

Diagnóstico Definitivo: se necesita la demostración de determinantes antigénicos CD1a en la superficie de las células de la lesión (por inmunocitología o inmunohistología) o el hallazgo de gránulos de Birbeck en las células de la lesión por microscopía electrónica. **(7) (9)**

Diagnóstico provisional: está justificado cuando la lesión tiene características morfológicas y fenotipo característico para un patólogo experimentado, y las células expresan S100 y al menos una de las siguientes: ATPasa, alfa-D-monosidasa, lecitina de soja. **(7) (9)**

Se realizarán evaluaciones basales diagnósticas:

Evaluación clínica

Historia clínica completa: fiebre, dolor, irritabilidad, fallo de crecimiento, pérdida de apetito, diarrea, poliuria, polidipsia, otitis recurrente, lesiones en piel, grado de actividad, cambios de conducta, cambios neurológicos.

Examen físico completo.

Evaluación radiológica y de laboratorio.

Pruebas obligatorias basales para todos los pacientes: hemoglobina y/o hematocrito, ferritina, hierro, transferrina, leucocitos y fórmula leucocitaria, recuento de plaquetas, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, estudio de coagulación, radiografía AP y lateral de tórax, radiografía de esqueleto, osmolaridad urinaria.

Pruebas obligatorias en pacientes con enfermedad multisistémica: aspirado de médula ósea y biopsia con tinción para CD1a.

Pruebas necesarias según indicación específica:

Con radiografía de tórax anormal, taquipnea, tiraje intercostal: TAC de alta resolución, Test de función pulmonar (si tiene edad apropiada). **(3)**

Pacientes con anomalía pulmonar en TAC de alta resolución, para confirmar el diagnóstico en caso de afectación pulmonar aislada o para excluir infección: biopsia pulmonar o lavado broncoalveolar.

Diarrea crónica inexplicable o falta de crecimiento, evidencia de malabsorción: biopsia por endoscopia.

Disfunción hepática para diferenciar LCH activa de colangitis esclerosante: ecografía, biopsia hepática.

Anomalías neuronales o visuales: resonancia magnética cerebral, exploración neurológica y test psicológicos.

Poliuria, polidipsia, talla baja, detención del crecimiento, galactorrea, síndromes hipotalámicos, pubertad precoz o pubertad retrasada: evaluación endocrina, incluyendo prueba de privación de agua, test dinámicos de pituitaria anterior, resonancia magnética cerebral.

Lesiones en encías o pérdida de dientes: ortopantoradiografía y TAC de mandíbula y maxilar.

Otorrea o sordera: resonancia magnética de cerebro y audiometría.

Definición de la afectación de órganos

Órganos de Riesgo:

Afectación hematopoyética:

Anemia: hemoglobina <10g/dL, lactantes <9g/dL (excluyendo deficiencia de hierro).

Leucopenia: leucocitos <4.0x10⁹/L

Trobocitopenia: plaquetas <100x10⁹/L

Afectación esplénica: Aumento del tamaño de bazo igual o > de 2 cm por debajo del reborde costal (comprobado por ecografía).

Afectación hepática: Aumento del tamaño del hígado > de 3 cm por debajo del reborde costal (comprobado por ecografía) y/o disfunción hepática (hiperbilirrubinemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, aumento de gammaGT, fosfatasa alcalina, elevación de transaminasas, ascitis, edema) y/o diagnóstico histopatológico. **(7)**

Afectación pulmonar: Cambios típicos en TC de alta resolución y/o diagnóstico histopatológico. **(3)**

Lesiones de riesgo de sistema nervioso central: Lesiones en órbita, temporal/mastoides, esfenoides, zigomático, huesos etmoidales, maxilar, senos y fosa craneal media o anterior, con extensión de tejidos blandos intracraneales demostrada en RM.

Las lesiones de bóveda de cráneo no se consideran lesiones de "Riesgo SNC". **(3)**

Estratificación

Grupo 1. Pacientes multisistémicos de riesgo: Pacientes con enfermedad multisistémica con afectación de uno o más órganos de riesgo: sistema hematopoyético, hígado, bazo o pulmones. **(5) (7)**

Los pacientes con afectación pulmonar exclusiva no se randomizarán.

Grupo 2. Pacientes multisistémicos de bajo riesgo: Pacientes con enfermedad multisistémica sin afectación de uno o más órganos de riesgo (sistema hematopoyético, hígado, bazo o pulmones). **(5) (7)**

Grupo 3. Afectación de un solo sistema, enfermedad ósea multifocal o lesión localizada en sitios especiales. **(5) (7)**

Tratamiento

Grupo 1. Pacientes con enfermedad multisistémica de riesgo.

Consiste en un tratamiento inicial de uno o dos ciclos de 6 semanas (según la respuesta) y un tratamiento de continuación. La duración total del tratamiento es de 12 meses. **(7)**

Tratamiento Rama A

Tratamiento inicial. Ciclo 1

Prednisona oral continua (PDN) 40mg/m²/día en 3 dosis durante 4 semanas, con disminución en un periodo de 2 semanas.

Vinblastina (VBL) 6mg/m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

Tratamiento inicial. Ciclo 2

(empezando sin retraso después del ciclo 1 para pacientes con respuesta buena (Enfermedad Activa en Mejoría) o Respuesta Intermedia después del ciclo 1. En pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 proceder al tratamiento de Continuación)

Prednisona oral (PDN) 4mg/ m² en 3 dosis durante 3 días cada semana de la semana 7-12

Vinblastina (VBL) 6mg/ m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Tratamiento de continuación

(empezar después del tratamiento inicial en el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 del tratamiento inicial, o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o con buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 del tratamiento inicial). **(7)**

6-Mercaptopurina oral continúa (6-MP) 50mg/m²/día hasta el final del mes 12 desde el inicio del tratamiento.

Pulsos de prednisona PDN oral 40mg/ m² en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas, empezando el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 12.

Vinblastina (VBL) 6mg/m² IV en bolo, el día 1 de cada 3 semanas, empezando el día de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 12.

Tratamiento Rama B

Tratamiento inicial. Ciclo 1

Prednisona oral continua (PDN) 40mg/m²/día en 3 dosis durante 4 semanas, con disminución en un período de 2 semanas. **(7)**

Vinblastina (VBL) 6 mg/m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6.
administrada antes de la infusión del MTX

Metotrexato 500mg/m² en infusión de 24 horas con rescate con ácido folínico (leucovorín), los días 1 de las semanas 1, 3, 5.

10% de la dosis en bolo IV en 30 minutos, seguido del 90% de la dosis en infusión de 23.5 horas. Hidratación con 2000ml/m²

Ácido folínico 12mg/m² oral a las 24 y 30 horas después del final de la infusión del MTX (es decir: 48 y 54 horas del inicio del tratamiento con MTX).

Tratamiento inicial. Ciclo 2

(empezando sin retraso después del ciclo 1 para pacientes con respuesta buena (Enfermedad Activa en Mejoría) o Respuesta Intermedia después del ciclo 1. En pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 proceder al tratamiento de Continuación). **(5) (7)**

Prednisona oral (PDN) 40mg/m² dividido en 3 dosis. Días 1 a 3, semanalmente de la semana 7-12

Vinblastina (VBL) 6 mg/m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 7, 8, 9, 10, 11, 12 administrada antes de la infusión de MTX

Metotrexato 500mg/m² en infusión de 24 horas con rescate con ácido folínico (leucovorín), los días 1 de las semanas 7, 9 y 11.

10% de la dosis en bolo IV en 30 min, seguido del 90% de la dosis en infusión de 23.5 horas. Hidratación con 2000ml/m²

Ácido folínico 12mg/m² oral a las 24 y 30 horas después del final de la infusión del MTX (es decir: 48 y 54 horas del inicio del tratamiento con MTX).

Tratamiento de continuación.

6-Mercaptopurina oral continúa (6-MP) 50mg/ m²/día hasta el final del mes 12 desde el inicio del tratamiento.

Pulsos de prednisona PDN oral 40mg/ m² en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas, empezando el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 12.

Vinblastina (VBL) 6mg/m² IV en bolus, el día 1 de cada 3 semanas, empezando el día de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 12.

Metotrexato (MTX) 20mg/m² oral una vez a la semana hasta el final del mes 12.

Grupo 2. Grupo multisistémico de bajo riesgo.

El tratamiento consiste en un ciclo inicial de 6 semanas (un segundo curso, después de la inicial, se dará sólo a pacientes con enfermedad progresiva o persistente) y un tratamiento de continuación.

La duración global de la terapia es 6 o 12 meses según se asigne de forma randomizada.

Tratamiento inicial. Ciclo 1

Prednisona oral continua (PDN) 40mg/m²/día en 3 dosis durante 4 semanas, con disminución en un período de 2 semanas

Vinblastina (VBL) 6 mg/m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Tratamiento inicial. Ciclo 2

(Sólo en pacientes con Respuesta Intermedia o Mala Respuesta después del Ciclo 1)

Prednisona oral (PDN) 40mg/m² dividido en 3 dosis. Días 1 a 3, semanalmente de la semana 7-12

Vinblastina (VBL) 6 mg/m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 7, 8, 9, 10, 11, 12.

Tratamiento de continuación

Pulsos de prednisona PDN oral 40mg/ m² en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas, empezando el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2. Hasta el final del mes 6 o 12 desde el inicio del tratamiento (según rama de tratamiento asignada en la randomización)

Vinblastina (VBL) 6mg/m² IV en bolo, el día 1 de cada 3 semanas, empezando el día de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 6 o 12 desde el inicio del tratamiento. **(7)**

Grupo 2. Enfermedad ósea multifocal y localizaciones especiales.

El tratamiento consiste en un ciclo inicial de 6 semanas y un tratamiento de continuación. Un segundo curso después de la inicial se administra únicamente a pacientes con Enfermedad Progresiva. La duración global de la terapia es 6 meses. **(7)**

Terapia inicial.

Prednisona oral continua (PDN) 40mg/m²/día en 3 dosis durante 4 semanas, con disminución en un período de 2 semanas.

Vinblastina (VBL) 6 mg/m² IV en bolo, el día 1 de las semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Tratamiento de continuación.

Empezando después del tratamiento inicial en el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 del tratamiento inicial, o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión

(Enfermedad No Activa) o con buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 de tratamiento inicial).

Pulsos de prednisona PDN oral 40mg/ m² en 3 dosis, días 1 a 5 cada 3 semanas, empezando el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 6 desde el inicio del tratamiento

Vinblastina (VBL) 6mg/m² IV en bolo, el día 1 de cada 3 semanas, empezando el día 1 de la semana 7 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) después del ciclo 1 o en el día 1 de la semana 13 en pacientes en remisión (Enfermedad No Activa) o buena respuesta (Enfermedad Activa en Mejoría) después del ciclo 2 hasta el final del mes 6 desde el inicio del tratamiento.

Valoración de la respuesta al tratamiento.

En contraste con las leucemias u otras enfermedades neoplásicas los términos “remisión” o “recaída” se deben evitar. Según la naturaleza de la HCL se deben aplicar las siguientes definiciones para juzgar la eficacia del tratamiento. **(5)**

Definición de estado de la enfermedad.

Enfermedad no activa (NAD).

No evidencia de enfermedad: resolución de todos los signos y síntomas.

Enfermedad en regresión: regresión de los signos y síntomas. No nuevas lesiones.

Enfermedad activa (AD).

Enfermedad estable: persistencia de signos y síntomas. No nuevas lesiones.

Enfermedad progresiva: progresión de signos y síntomas, y/o aparición de nuevas lesiones.

Definición de criterios de respuesta.

Hay 3 categorías de respuesta.

1. Mejoría:

Resolución completa: enfermedad no activa (NAD).

Regresión: enfermedad activa en mejoría (AD better).

2. Intermedia:

Mixta: lesiones nuevas en una localización, regresión en otra.

Estable: sin cambios.

3. Peor:

Progresión. En lesiones óseas aisladas la progresión se define como aparición de nuevas lesiones óseas o lesiones en otros órganos.

Evaluación de la respuesta

Se debe evaluar la respuesta con base en: situación clínica, hemograma, recuento y fórmula leucocitaria, requerimientos transfusionales, tamaño del hígado y del bazo, enzimas hepáticas y pruebas de función. TAC de alta resolución y pruebas de función respiratoria (si la edad es apropiada) para pacientes con afectación pulmonar, radiografías, resonancia magnética cerebral en pacientes con lesiones de riesgo de SNC o lesiones intracraneales. Resonancia magnética en pacientes con lesiones vertebrales. La comprobación histológica de enfermedad activa o enfermedad no activa puede ser necesaria en localizaciones específicas. **(5)**

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez existe un porcentaje considerablemente alto de pacientes tratados en el servicio de Hemato oncología, de estos existe una población de pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans quienes reciben tratamiento para dicha enfermedad con el protocolo HCL III para el tratamiento de la Histiocitosis de células de Langerhans desarrollado por la Sociedad del Histiocito en el año 2001.

Al momento del estudio no existe, en nuestro instituto, evidencia de la respuesta al protocolo de tratamiento.

Dada la observación realizada en nuestro servicio, es necesario realizar un estudio para evaluar la respuesta al tratamiento con el protocolo HCL III para el tratamiento de la histiocitosis de células de Langerhans, esto con la finalidad de continuar bajo las normas establecidas del tratamiento por el protocolo HCL III o bien, instaurar otro protocolo de tratamiento con el objetivo de mejorar los resultados de nuestros pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes con HCL en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2016?.

OBJETIVOS

- General
 - Evaluar la supervivencia global y libre de enfermedad de acuerdo a los grupos de riesgo en niños con HCL tratados con el protocolo HCL III.
- Específicos
 - Describir las características socio-demográficas de la población en estudio.
 - Describir las características clínicas de presentación de la enfermedad.
 - Evaluar la falta de respuesta y/o recurrencia.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio:

El presente estudio tendrá un diseño observacional, descriptivo y retrospectivo.

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans tratados en el Hospital infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo estimado para el estudio.

Selección de la muestra:

Se realizará un muestreo no aleatorio de casos consecutivos.

Se realizará una revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados y tratados con el protocolo HCL III en el periodo de enero de 2010 a diciembre de 2016.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: todos los niños entre 0 y 18 años de edad con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans que fueron tratados con el protocolo HCL III en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión: todos los niños sin diagnóstico confirmado en nuestro instituto y/o que hayan recibido tratamiento previo en otra institución.

Criterios de eliminación: se eliminarán del estudio los pacientes que cuenten con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans no confirmado. Se eliminarán del estudio pacientes que no cuenten con archivo clínico completo al momento del estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no conlleva ningún riesgo ni consideración ética que amerite revaloración, ya que no se pondrá en riesgo la confidencialidad, ni la moral de ningún paciente físico. El estudio comprenderá la revisión de archivos clínicos de pacientes previamente seleccionados. Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes de quienes se realice la revisión de expedientes.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará recolección de datos en programa estadístico Excel, obtenidos de expedientes clínicos por parte del investigador, los cuales, posteriormente serán analizados con el programa estadístico SPSS obteniendo con ello gráficos y tablas para la realización del análisis de los resultados.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Nominal 1 = hombre 2 = mujer
Afectación hematológica	Anemia: hemoglobina <10g/dL, lactantes <9g/dL (excluyendo deficiencia de hierro). Leucopenia: leucocitos <4.0x10 ⁹ /L Trocitopenia: plaquetas <100x10 ⁹ /L	Cualitativa
Afectación esplénica	Aumento del tamaño de bazo igual o > de 2 cm por debajo del reborde costal (comprobado por ecografía).	Cualitativa
Afectación hepática	Aumento del tamaño del hígado > de 3 cm por debajo del reborde costal (comprobado por ecografía) y/o disfunción hepática (hiperbilirrubinemia, hipoproteïnemia, hipoalbuminemia, aumento de gammaGT, fosfatasa alcalina, elevación de transaminasas, ascitis, edema) y/o diagnóstico histopatológico.	Cualitativa
Afectación pulmonar	Cambios típicos en TC de alta resolución y/o diagnóstico histopatológico.	Cualitativa
Afectación a médula ósea	Demostración de células CD1a positivas en extensiones de médula ósea.	Cualitativa
Otitis	Inflamación del oído debida, generalmente, a una infección, que produce dolor intenso, fiebre y trastornos en la audición.	Cualitativa
Afectación dérmica	Máculas, pápulas, nódulos o placas infiltradas. Con demostración de determinantes antigénicos CD1a en la superficie de las células de la lesión o el hallazgo de gránulos de Birbeck en las células de la lesión por microscopía electrónica.	Cualitativa
Afectación ósea	Demostración en radiografía de esqueleto de lesión lítica.	Cualitativa
Sitios especiales	Enfermedad ósea multifocal, lesiones de riesgo de SNC, lesiones con extensión de tejidos blandos intracraneales.	Cualitativa
Protocolo HCL III	Protocolo desarrollado por la Histiocyte Society para el tratamiento de la HCL.	Cualitativa
Respuesta completa	No hay evidencia de enfermedad con resolución de todos los signos y síntomas.	Cualitativa

Respuesta parcial	Enfermedad estable, persistencia de signos y síntomas sin aparición de nuevas lesiones o progresión de los síntomas y signos y/o aparición de nuevas lesiones.	Cualitativa
Apego	Cumplimiento del tratamiento; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación del programa prescrito; y la persistencia, tomar la medicación a lo largo del tiempo.	Cualitativa
Reactivación	Recidiva de signos y síntomas después de el cese de los mismos.	Cualitativa

RESULTADOS FINALES

En el presente estudio se analizaron los datos de 54 pacientes, comprendiendo un periodo de tiempo de 10 años de enero de 2010 a diciembre de 2016, encontrando un total de 67 expedientes de los cuales se excluyeron del estudio 13 pacientes de los cuales 6 presentaron enfermedad en sitio único y que no recibieron tratamiento con quimioterapia, 2 pacientes presentaron diagnóstico erróneo de HCL, 3 pacientes se encontraban en estudio en el periodo de tiempo mencionado y 2 pacientes no presentaban datos completos en el expediente para ser incluidos en el estudio.

De los 54 pacientes analizados 20 (37%) fueron del sexo femenino y 34 (63%) del sexo masculino (figura 1). Las afecciones encontradas fueron: hematológica en 24 pacientes representando el 44.4% (figura 2), afección esplénica en 6 pacientes representando el 11.1%. 19 pacientes (35.2%) presentaron afectación hepática. Y solo 4 pacientes (7.4%) presentaron afectación pulmonar. Existió involucro de la médula ósea en 3 (5.6%) de los pacientes. Clínicamente 5 pacientes presentaron otitis como representando el 9.3% de los pacientes. Y 26 (48.1%) pacientes presentaron involucro óseo, de estos los sitios afectados fueron costillas, cráneo, húmero, órbita, paladar, radio y cúbito, vertebras y poliostótica. Encontrando 32 (59.3%) pacientes con afectación dérmica (figura 3).

Del total de pacientes analizados 14 (25.9%) presentó afectación a sitios especiales.

De los 54 pacientes incluidos en el estudio el 50% se incluyeron dentro del grupo clínico 1, 13% en el grupo clínico 2 y 37% en el grupo clínico 3 (figura 4).

De los pacientes analizados solo 1 (1.9%) paciente no recibió de inicio tratamiento con protocolo HCL III

Encontramos un porcentaje de apego al tratamiento del 88.9%.

Se analizó la respuesta que presentaron los pacientes en la semana 6 de la inducción encontrando que 44 pacientes (81.5%) habían presentado respuesta completa y 10 (18.5%) pacientes presentaron respuesta parcial o no respuesta.

Por lo anterior, 45 pacientes (83.3%) no recibieron una segunda inducción y 9 pacientes (16.7%) fueron sometidos a una segunda inducción.

De los pacientes analizados se observaron reactivación de la enfermedad en 23 pacientes representando el 42.6% (figura 5). Y recibieron una segunda línea de tratamiento 9 pacientes (16.7%).

En cuanto al estado de la enfermedad al momento del estudio encontramos 5 (9.3%) pacientes muertos y 49 (90.7%) pacientes vivos de los cuales se reportan vivos con enfermedad 13 (24.1%) pacientes y vivos sin enfermedad 36 (66.7%) pacientes (figura 6).

Según las curvas de supervivencia encontradas en el presente estudio, contamos en nuestro instituto con el 82% de supervivencia global a 5 años (figura 7).

La mortalidad relacionada con la reactivación fue del 80% (figura 8), por encima de lo reportado en los resultados del protocolo HCL III.

DISCUSIÓN

En el tercer estudio para el tratamiento de la HCL se probó el tratamiento ajustado al riesgo.

Es importante mencionar, dentro de la clínica de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans que la gran mayoría de ellos se presentaron con clínica que involucra la piel en hasta el 59.3%. Por otro lado, solo un bajo porcentaje presentó clínica de otitis dentro de las manifestaciones clínicas más comunes.

Encontramos en nuestra población una respuesta a la semana 6 que fue superior en comparación con el último estudio multicéntrico internacional, sin embargo, las tasas de reactivación (42.6%) de la enfermedad fueron más altas en comparación con el estudio HCL III (27%).

En cuanto a la supervivencia de los pacientes, encontramos que en el estudio internacional para el tratamiento de la HCL III se presentó una sobrevida global del 84% lo que correlaciona con los resultados del presente estudio donde se reporta una sobrevida global de 82%.

Es importante recalcar que en el presente estudio el 50% de los pacientes se asignó al grupo 1 lo que representa que la mitad de los analizados fueron pacientes multisistémicos de riesgo: Pacientes con enfermedad multisistémica con afectación de uno o más órganos de riesgo: sistema hematopoyético, hígado, bazo o pulmones. Lo que relaciona con la mayor tasa de reactivación observada en nuestro estudio, sin verse afectada de manera significativa la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad que correlaciona con el protocolo HCL III.

CONCLUSIÓN

En conclusión, hemos observado gracias a nuestro estudio, que los pacientes con diagnóstico de Histiocitosis de células de Langerhans han presentado una adecuada respuesta al tratamiento establecido con el protocolo HCL III, desarrollado para el tratamiento de la histiocitosis multisistémica.

En nuestro instituto observamos que la sobrevida global de nuestros pacientes es similar a la sobrevida observada en los estudios multicéntricos internacionales.

Además, hemos concluído que los pacientes tratados en nuestro instituto, en su gran mayoría son pacientes multisistémicos de alto riesgo. Esto es importante puesto que las reactivaciones de la enfermedad, que se encuentran en tasas mas elevadas que en los reportes internacionales, pueden estar en relación a la presencia de factores de riesgo establecidos en nuestro protocolo tales como la afectación hematológica y hepática, esto de manera similar se reporta en estudios internacionales.

Se deberá poner mayor atención en aquellos pacientes que no presenten una respuesta completa a la semana 6 de la inducción, puesto que se ha descrito y corroborado en nuestro estudio, que son los pacientes que son susceptibles de presentar reactivación en tiempo posterior (figura 9). Además de que son los pacientes que mayormente se beneficiarán de terapia de mantenimiento prolongada de un año.

Con el presente estudio se sienta la base para el desarrollo de nuevas líneas de investigación encaminadas a aumentar la sobrevida de los pacientes de alto riesgo que son los que más se presentan dentro de nuestra población.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio no presentó alguna limitación para su desarrollo y la obtención de resultados.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	MARCO TEÓRICO	PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO	RECOLECCIÓN DE DATOS	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	PRESENTACIÓN DE TESIS
ENERO- FEBRERO	X	X			
MARZO- ABRIL			X		
MAYO				X	
JUNIO					X

REFERENCIAS

1. **PHILIP A. PIZZO, DAVID G. POPLACK.** Principles and Practice of Pediatric Oncology. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. s.l. : LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER, 2011, págs. 703-715.
2. *Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment.* **Jean Donadieu, François Chalard & Eric Jeziorski.** 9, 2012, Expert Opin. Pharmacother, Vol. 13.
3. *Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis .* **Chalinee Monsereenusorn, MDa, Carlos Rodriguez-Galindo, MD.** 2015, Hematol Oncol Clin N Am, pág. 21.
4. *How I treat Langerhans cell histiocytosis.* **Carl E. Allen, Stephan Ladisch, and Kenneth L. McClain.** 1, s.l. : The American Society of Hematology, 2015, Blood, Vol. 126.
5. *Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis.* **Helmut Gadner, Milen Minkov, Nicole Grois, Ulrike Pötschger, Elfriede Thiem, Maurizio Aricò, Itziar Astigarraga, Jorge Braier, Jean Donadieu, Jan-Inge Henter, Gritta Janka-Schaub, Kenneth L. McClain, Sheila Weitzman, Kevin Windebank and Stephan Ladisch.** 25, s.l. : American Society of Hematology, 2013, Blood, Vol. 121.
6. *Treatment of Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 Studies.* **M. Minkov, N. Grois, A. Heitger, U. Pötschger, T. Westermeier, H. Gadner for the DAL-HX Study Group.** s.l. : Klin Pädiatr, 2000, Klin Pädiatr.
7. **Gadner Helmut, Grois Nicole, Minkov Milen, Pötschger Ulrike, Thiem Elfriede.** *Treatment Protocol of the Third International Study for LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS .* Histiocyte Society. 2002.
8. *Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study.* **Jean Donadieu, Frederic Bernard, Max van Noesel, Mohamed Barkaoui, Odile Bardet, Rosella Mura, Maurizio Arico, Christophe Piguet, Virginie Gandemer, Corinne Armari Alla, Niels Clausen, Eric Jeziorski, Anne Lambilliotte, Sheila Weitzman, Jan Inge Henter, Cor Van Den Bos, and the Salvage Group of the Histiocyte Society.** 12, s.l. : The American Society of Hematology, 2015, Blood, Vol. 126.
9. *Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years.* **Riccardo Haupt, Milen Minkov, Itziar Astigarraga, Eva Schafer, Vasanta Nanduri, Rima Jubran, R. Maarten Egeler, Gritta Janka, Dragan Micic, Carlos Rodriguez-Galindo, Stefaan Van Gool, Johannes Visser, Sheila Weitzman, Jean Donadieu, and for the Euro Histo Network.** s.l. : Wiley Periodicals, Inc., 2013, Pediatric Blood Cancer, Vol. 60.
10. *Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages.* **Jean-Francois Emile, Oussama Abla, Sylvie Fraitag, Annacarin Horne, Julien**

Haroche, Jean Donadieu, Luis Requena-Caballero, Michael B. Jordan, Omar Abdel-Wahab, Carl E. Allen, Frederic Charlotte, Eli L. Diamond, R. Maarten Egeler, Alain Fischer, Juana Gil Herrera, Jan-Inge Henter, Filip Janku, Miriam Merad, Jennifer Picarsic, Carlos Rodriguez-Galindo, Barret J. Rollins, Abdellatif Tazi, Robert Vassallo, and Lawrence M. Weiss, for the Histiocyte Society. 22, s.l. : The American Society of Hematology, 2016, Blood, Vol. 127.

ANEXOS

SEXO

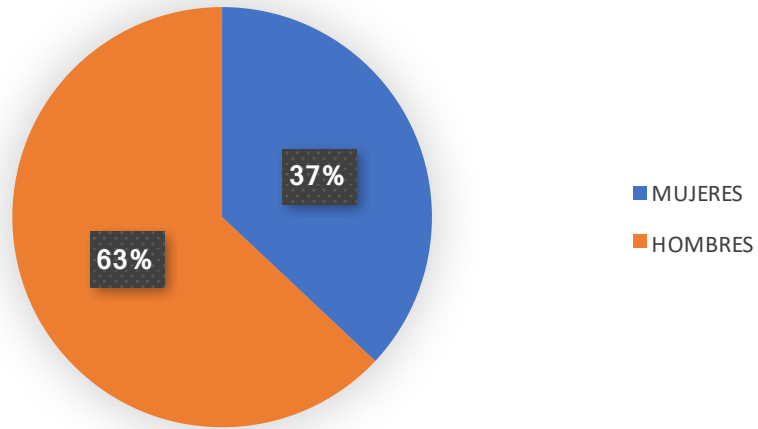


Figura 1. Distribución de pacientes por sexo.

AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA

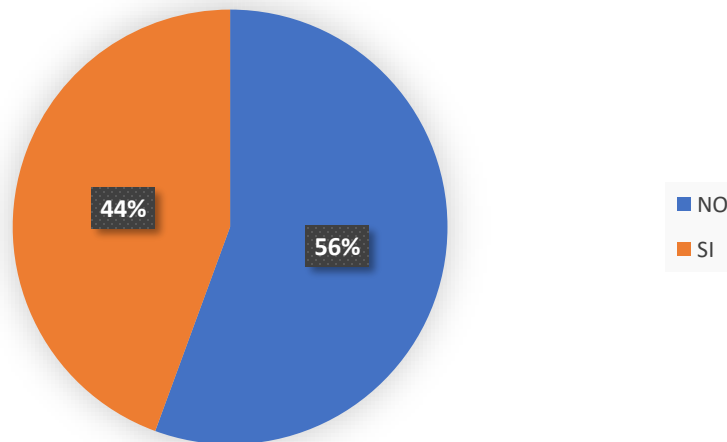


Figura 2. Afectación hematológica en los pacientes estudiados.

AFECCIÓN DÉRMICA

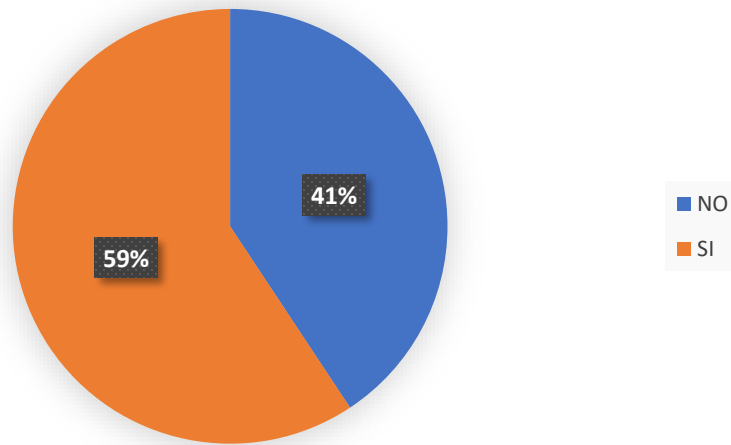


Figura 3. Afectación dérmica en los pacientes estudiados.

GRUPOS CLÍNICOS

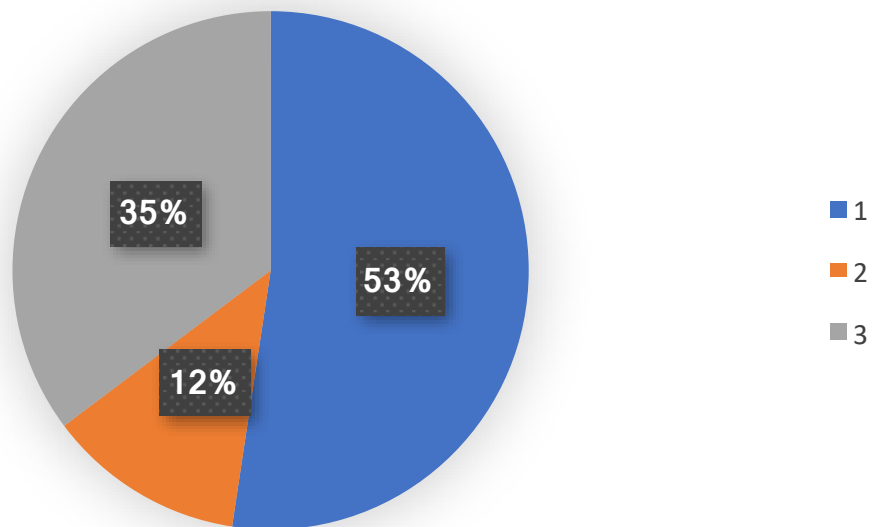


Figura 4. Distribución de pacientes según grupo clínico.

REACTIVACIÓN DE LA ENFERMEDAD

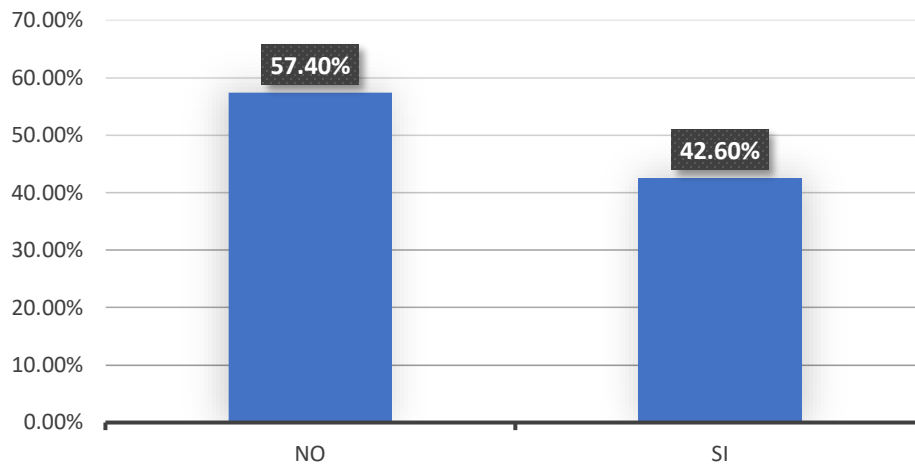


Figura 5. Porcentaje de reactivación de la enfermedad.

ESTADO ACTUAL

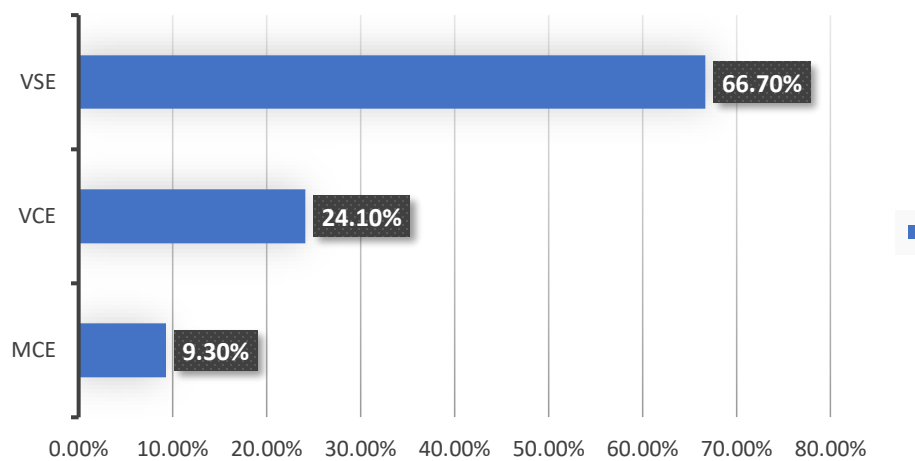


Figura 6. Estado actual de los pacientes estudiados. Vivo sin enfermedad (VSE), vivo con enfermedad (VCE), muerto con enfermedad).

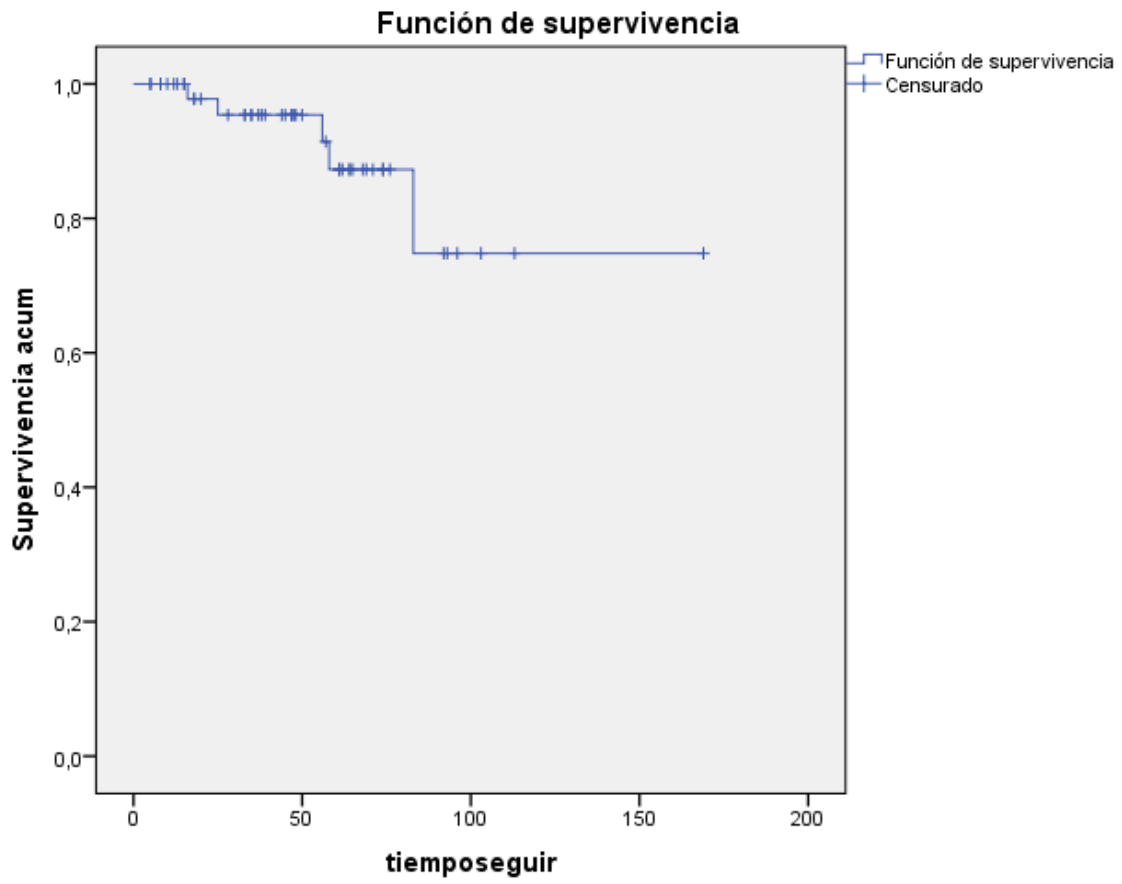


Figura 7. Sobrevida global.

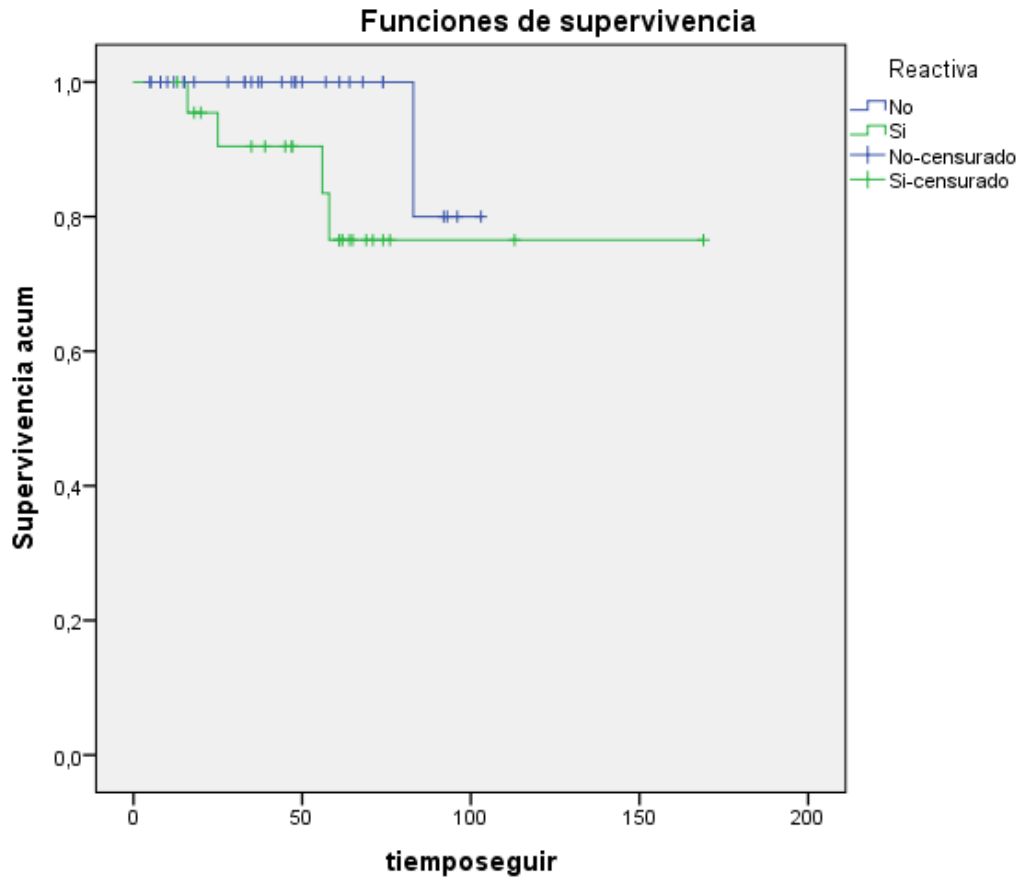


Figura 8. Sobrevida con base en reactivación de la enfermedad.

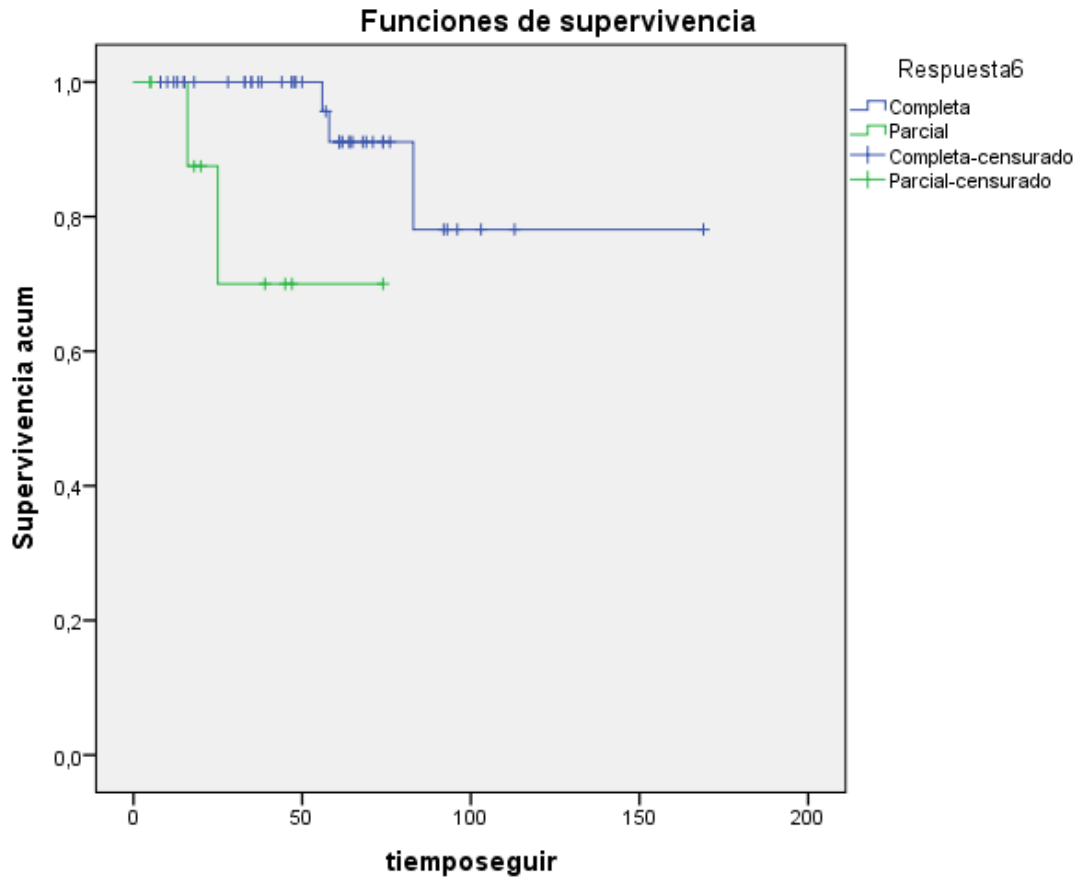


Figura 9. Sobrevida con base en la respuesta parcial y completa en la semana 6 de la inducción.